



TITLE:

ダイコクネズミにおける
DimethylnitrosamineおよびBasic
Lead Acetateによる実験的腎腫瘍
発生におよぼす偏腎摘除の影響

AUTHOR(S):

吉田, 宏二郎

CITATION:

吉田, 宏二郎. ダイコクネズミにおけるDimethylnitrosamineおよびBasic Lead Acetateによる実験的腎腫瘍発生におよぼす偏腎摘除の影響. 泌尿器科紀要 1975, 21(1): 31-38

ISSUE DATE:

1975-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/121773>

RIGHT:

ダイコクネズミにおける Dimethylnitrosamine および Basic Lead Acetate による実験的腎腫瘍 発生におよぼす偏腎摘除の影響

奈良県立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 石川昌義教授)

吉 田 宏 二 郎

EFFECTS OF UNILATERAL NEPHRECTOMY ON DEVELOPMENT OF KIDNEY TUMORS IN RATS TREATED WITH DIMETHYLNITROSAMINE AND BASIC LEAD ACETATE

Kojiro YOSHIDA

From the Department of Urology, Nara Medical University

(Director: Prof. M. Ishikawa, M. D.)

Previous studies showed that unilateral nephrectomy promoted the induction of kidney tumors by dimethylnitrosamine (DMN). In the present investigation, the influence of unilateral nephrectomy on the production of kidney tumors in rats treated with DMN and basic lead acetate (BLA) was studied.

Wistar strain male rats were divided into the following 7 groups: (1) nephrectomy plus DMN followed by BLA, (2) nephrectomy plus DMN, (3) nephrectomy plus BLA, (4) sham operation plus DMN followed by BLA, (5) sham operation plus DMN, (6) sham operation plus BLA, (7) nephrectomy alone.

The animals were given either a diet containing 500 ppm DMN or the basal diet for 2 weeks followed by a 1.5% BLA-containing diet or the basal diet for about 22 weeks, and were sacrificed about 24 weeks after the experiment.

All the rats treated with unilateral nephrectomy plus DMN and BLA developed kidney tumors. A comparable group of sham-operation rats showed a 75.0% incidence of kidney tumors. Two (18.2%) of the rats treated with unilateral nephrectomy plus BLA developed kidney tumors.

In contrast, no rats of sham operation plus BLA showed the development of kidney tumors. These results indicate that unilateral nephrectomy accelerated the development of rat kidney tumors induced with both DMN and BLA.

Histologically, the synergistic effects were found in the kidney tumorigenesis of rats treated with DMN and BLA.

緒 言

腎腫瘍は成人に多い腎実質腫瘍と腎盂腫瘍、および小児にみられる非上皮性の性格の強い胚性混合腫瘍の3つが、上部尿路に発生する重要な原発性腎腫瘍である。これら原発性腎腫瘍の発生母地、あるいは発生機序に関する多数の研究のほか、臨床的治療法にも多く

の研究がおこなわれている。しかし、腎腫瘍の複雑性のため、未解決の問題が多く残されている。とくに、最近になって、病理組織学的分類の立場から、腎腫瘍には種々の組織像のものが存在することが報告され、古くから大別されていた Wilms 型、Grawitz 型の単純な分類に検討が加えられようとしている。したがって、実験的に腎腫瘍発生に対する諸要因を追及し、人

体に発生する腎腫瘍との比較,ならびに相関性を追及することは,有意義なことと考える。

実験的には, Zollinger ら¹⁻⁶⁾の basic lead acetate (BLA) 投与による腎腫瘍発生, および Magee ら⁷⁾の dimethylnitrosamine (DMN) 投与による腎腫瘍発生に関する研究以来, 主として DMN 投与による腎腫瘍の発生条件, 組織学的分類, 組織発生等についての報告が数多くみられる⁸⁻¹⁷⁾。また一方, 他の腎腫瘍発生物質, すなわち N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN), 3-methylcholanthrene (3-MC), 4-nitroquinoline-N-oxide (4-NQO) および cycasin 等を用いての腎腫瘍発生に関する研究もみられる¹⁸⁻²⁰⁾。しかし, これらの腎腫瘍発生物質を用いての腎腫瘍発生実験にはいずれも長期間を必要とする難点がある。

一般に, 実験動物において (もちろん臨床的にも), 一側腎摘除 (偏腎摘除) をおこなうことにより, 残腎に代償性肥大が生ずることは従来から多くの研究者の報告²¹⁻³³⁾ をみるまでもなく, 周知の事実であるが, この代償性肥大の機序については現在までのところ, じゅうぶんには解明されていない。

しかし, 代償性肥大に際し, 腎皮質において, 核分裂と DNA 合成の増加することが多くの研究者により指摘されている^{27,28)}。一方, 以前に偏腎摘除ハムスターに stilbestrol を投与すると, 非腎摘除ハムスターに stilbestrol を投与したものに比し, いっそう速やかに腎癌の発生をみるという Horning³⁴⁾ の報告があり, また Rosen と Cole³⁵⁾ によると, ハツカネズミの偏腎摘除をおこなったものに放射線を照射することにより, 腎腫瘍の発生が促進されるという。この観点

から先に著者ら³⁶⁾の偏腎摘除ダイコクネズミにおける DMN 投与実験で, 明らかな腎腫瘍発生促進の結果を得ているので, 本研究において, 著者は偏腎摘除ダイコクネズミに対する BLA および DMN のみならず BLA との協同作用による腎腫瘍発生の有無を観察し, 人体に発生する腎腫瘍との比較検討をおこなったので報告する。

実験材料および方法

実験動物: 体重約 150~180 g の Wistar 系雄性ダイコクネズミ (フジアニマルファーム) 122 匹を使用した。

発癌物質: dimethylnitrosamine (DMN) は東京化成より, basic lead acetate (BLA) は林純薬株式会社より入手した。

実験方法: 実験群は下記のごとく, 7 群に分けておこなったが, 各群の動物は 24°C に保たれた飼育室にて飼育し, 食餌および飲料水の摂取は自由とし, 週 1 回の体重測定をおこなった。

I 群: 24 匹を偏腎摘除し, 直後より, 基礎食に 500 ppm の DMN を混じたものを 2 週間投与後, 基礎食に 1.5% BLA を混じたもので約 22 週間飼育した。

II 群: 偏腎摘除をおこなった 24 匹に I 群と同様, 2 週間 500 ppm DMN を投与後, 約 25 週間基礎食のみで飼育した。

III 群: 偏腎摘除をおこなった 20 匹に, 2 週間基礎食のみを投与, 以後約 25 週間基礎食に 1.5% BLA を混じたもので飼育した。

IV 群: 偽手術をおこなった 16 匹に, 基礎食に 500

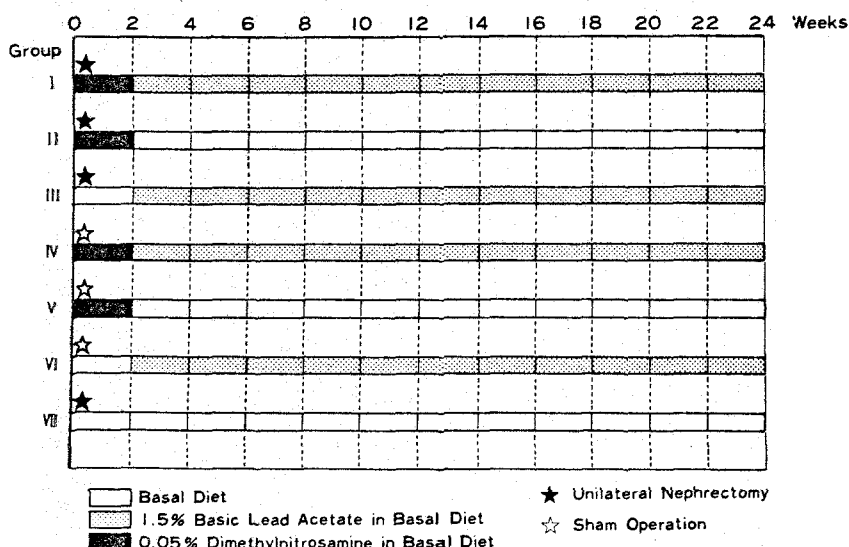


Fig. 1. Experimental design.

ppm の DMN を混じたものを2週間投与後、約25週間基礎食に 1.5% BLA を混じたもので飼育した (I 群の対照群)。

V 群: 偽手術をおこなった12匹に、IV 群と同様2週間 500 ppm DMN を投与後、約24週間基礎食のみで飼育した (II 群の対照群)。

VI 群: 偽手術をおこなった20匹に、2週間基礎食のみを投与後、約24週間基礎食に 1.5% の BLA を混じたものを投与した (III 群の対照群)。

VII 群: 偏腎摘除をおこなった6匹に、約25週間基礎食のみを投与した。

以上の各群の実験期間および飼料投与期間は要約して、Fig. 1 に示した。

偏腎摘除: 動物を Nembutal 麻酔下で、経後腹腔腔的に左腎を摘出した。

全動物は ether 麻酔下に屠殺し、腎および肝を中

心に腫瘍発生の有無を検した。当実験においては、組織学的検索のため、屠殺した動物の主要臓器の組織は 10% 中性 formalin で固定し、hematoxylin-eosin 染色をおこなった。

なお、組織学的腎腫瘍の分類は伊東³⁷⁾の分類に従った。

実験成績

各群の動物の平均実験期間、体重、肝重量、腎重量の変化は Table 1 に示すとおりである。

また、偏腎摘除群の I 群~III 群およびVII 群の各群の摘除腎の平均重量は 0.9~1.2 g で、これらの摘除腎は形態的にも、組織学的にもなんらの異常は認められなかった。しかしながら、実験終了時における偏腎摘除群の残腎重量は偽手術群の腎重量に比して、かなりの増量を示した。

Table 1. Changes in body and kidney weight in unilateral nephrectomized rats treated with dimethylnitrosamine (DMN) and basic lead acetate (BLA).

Group	No. of Rats	Exptl. Period	Body Wt. (g)		Liver Wt. (g)		Kidney Wt. (g)			
			Initial	Final	(g)	%/B.W.	L.	%/B.W.	R.	%/B.W.
I	14	23.6	176.8	410.5	7.4	1.8	-	-	2.4	0.6
II	13	24.8	174.8	575.9	10.9	1.9	-	-	2.3	0.4
III	11	25.0	165.6	422.4	8.4	2.0	-	-	2.5	0.6
IV	8	25.0	165.6	431.2	8.2	1.9	1.3	0.3	1.3	0.3
V	9	24.0	157.0	561.0	10.6	1.9	2.3	0.4	1.5	0.3
VI	12	24.0	171.0	443.7	9.3	2.1	1.6	0.4	1.6	0.4
VII	6	25.0	176.8	632.8	14.5	2.3	-	-	2.7	0.4

Table 2. Incidence of kidney tumors in unilateral nephrectomized rats induced by dimethylnitrosamine (DMN) and basic lead acetate (BLA)*.

Group	No. of Rats	Duration (Weeks)	Left Kidney				Right Kidney			Total Incidence of Kidney Tumors (%)	
			Renal C. (%)	Emb. C. (%)	Heman. (%)	Total (%)	Renal C. (%)	Emb. C. (%)	Heman. (%)		
I	14	23.6	-	-	-	-	4/14 (28.6)	14/14 (100.0)	0/14 (-)	14/14 (100)	
II	13	24.8	-	-	-	-	2/13 (15.4)	12/13 (92.3)	0/13 (-)	12/13 (92.3)	
III	11	25.0	-	-	-	-	2/11 (18.2)	0/11 (-)	0/11 (-)	2/11 (18.2)	
IV	8	25.0	1/ 8 (12.5)	3/ 8 (37.5)	0/ 8 (-)	4/ 8 (50.0)	1/ 8 (12.5)	1/ 8 (12.5)	0/ 8 (-)	6/ 8 (75.0)	
V	9	24.0	1/ 9 (11.1)	6/ 9 (66.7)	1/ 9 (11.1)	6/ 9 (66.7)	1/ 9 (11.1)	5/ 9 (55.6)	0/ 9 (-)	7/ 9 (77.8)	
VI	12	24.0	0/12 (-)	0/12 (-)	0/12 (-)	0/12 (-)	0/12 (-)	0/12 (-)	0/12 (-)	0/12 -	
VII	6	25.0	-	-	-	-	0/ 6 (-)	0/ 6 (-)	0/ 6 (-)	0/ 6 -	

* DMN: 0.05% Dimethylnitrosamine in Diet
Renal C.: Renal Cell Tumor
Heman.: Hemangioendothelioma.

BLA: 1.5% Basic Lead Acetate in Diet
Emb. C.: Embryonal Cell Tumor



Fig. 2. 腎芽腫で、尿管様の管腔形成とそれを取り囲むように発育する非上皮性の性格をもった細胞の腫瘍性増生 (H-E $\times 100$).



Fig. 3. 多数の核分裂像を伴った非上皮性の細胞とともに上皮性細胞の増生、核分裂がみられる。Fig. 2 の強拡大像 (H-E $\times 200$).

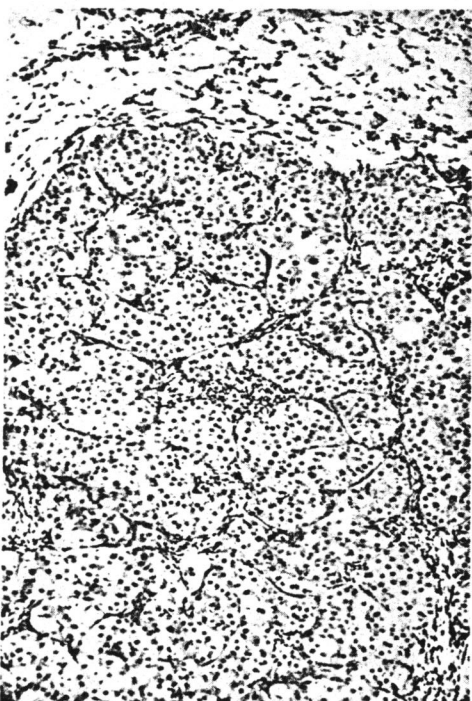


Fig. 4. 腎細胞腫で周囲とは明瞭な境界をもって発育する腫瘍塊、管腔様形成とともに間質には血管結合組織の嵌入 (H-E $\times 100$).

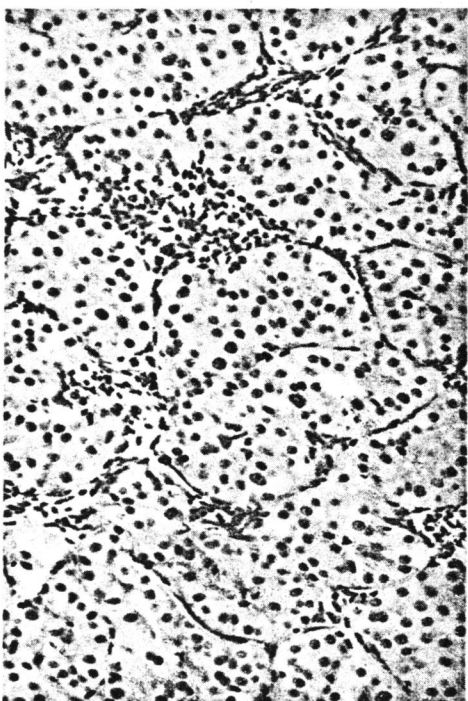


Fig. 5. Fig. 4 の強拡大像で、明るい細胞質をもった比較的大型の腫瘍細胞が充実性に発育、一部には核分裂もみられる (H-E $\times 200$).

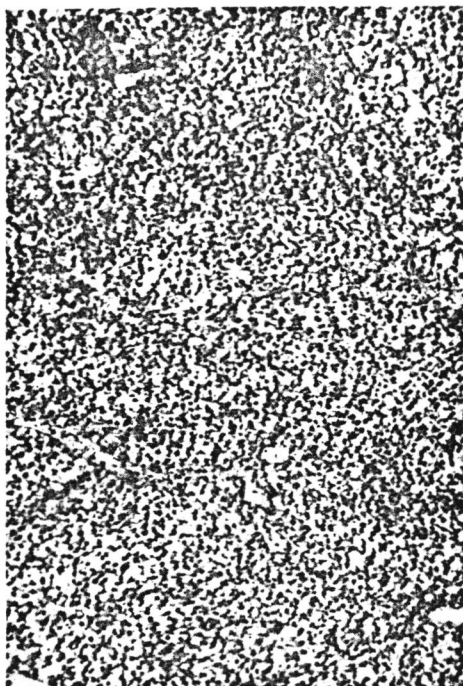


Fig. 6. 未分化型腎芽腫で、尿細管様の管腔形成などは全く伴わない非上皮性細胞のみの肉腫状増生 (H-E $\times 100$).

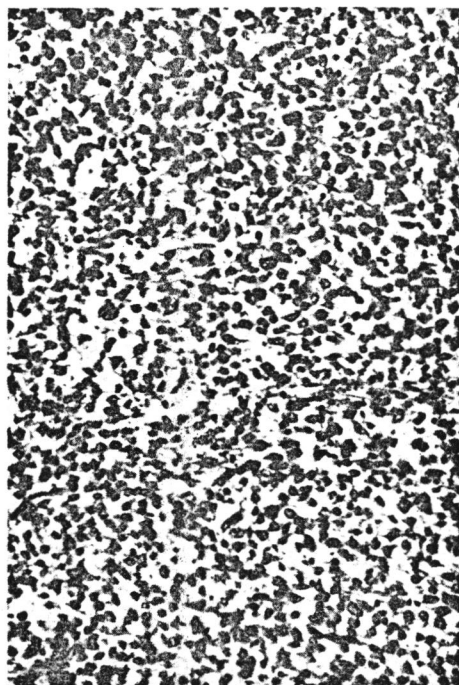


Fig. 7. Fig. 6の強拡大像で、腫瘍細胞は広い細胞間隙をもち、小型、多形性で多数の核分裂像がみられる (H-E $\times 200$).

腎の変化：腎腫瘍発生頻度および組織学的変化については Table 2 に一括し、示すとおりである。

I 群：右腎重量は偽手術群 (IV群) の右腎重量の約 2 倍を呈した。この群の 14 匹の動物全例に腎腫瘍の発生をみ、そのうちの 14 匹に腎芽腫 (embryonal cell tumor), 4 例に腎細胞腫 (renal cell tumor) の合併を認めた。しかしながら、全例において、他臓器への転移はみられなかった。組織学的には、腎芽腫では核の多形性および分裂像を示し、腫瘍の上皮性の部分には腺腫様構造がみられ、非上皮性の間葉系腫瘍細胞には肉腫様の構造がみられた。いわゆる、ヒトの Wilms 腫瘍と類似の組織像が認められた (Fig. 2, 3)。一方、腎細胞腫では、腫瘍は充実性で、腫瘍細胞は明るく、中にしばしば空胞を伴い、間質の発育に乏しい像を呈していた (Fig. 4, 5)。この群の全例の腎において、尿細管上皮細胞の核の大小不同を伴った乳頭状発育と間質の核分裂像を伴った未分化細胞の浸潤を認めた。一般に、糸球体には著変を認めなかったが、数例には糸球体の萎縮像および破壊像、また炎症細胞の浸潤等の慢性腎盂腎炎の所見をみたものがあつた。

II 群：右腎重量は対照群 (V 群) の約 1.5 倍を示した。13 匹中 12 匹に腎腫瘍の発生を認め、12 例は腎芽腫、2 例には腎細胞腫の合併を認めた。組織学的に

は、ほぼ I 群と同様であつたが、しばしば硝子様変性を伴っていた。

III 群：右腎重量は対照群 (VI 群) の約 1.5 倍を示した。腫瘍発生は 11 匹中 2 匹に認められ、2 例とも腎細胞腫であつた。組織学的には腫瘍細胞は明るい原形質をもち、核は円形および類円形で、大きく不規則で、核分裂像はあまり多くは認められなかった。

IV 群：腫瘍発生は 8 匹中 6 匹にみられ、4 匹は左腎に、2 匹は右腎に認められ、組織学的には、6 例のうち 4 例は腎芽腫、2 例は腎細胞腫で、ほぼ I 群と同様の所見を呈した。

V 群：腫瘍発生は 9 匹中 7 匹にみられ、両腎に 5 例、右腎にのみ 1 例、左腎にのみ 1 例認められた。組織学的には、両腎に発生した 5 例は腎芽腫で、そのうち 1 例は左腎に腎細胞腫を、1 例は左腎に血管内皮腫を合併したものであつた。組織像は II 群とほぼ同様であつたが、腎芽腫の中には一見、肉腫と考えられるような組織像を呈しているものがみられ、上皮性の部分はなく、ほぼ非上皮性の部分より成っており、腫瘍細胞は線維肉腫様で、いわゆる伊東の分類¹⁸⁾による未分化型腎芽腫を示したものがあつた (Fig. 6, 7)。また 1 例にみられた血管内皮腫は腎実質内に限局し、不規則な管腔形成と内皮細胞の肥大、増生を伴っており、核分

裂像はあまり多くみられず、浸潤性発育はほとんど認められなかった。

VI群：いずれの動物にも腫瘍発生は認められなかった。また組織学的に異常所見は少なかったが、一部に水腎症および炎症細胞の浸潤等の慢性腎盂腎炎の像をみたものがあった。

VII群：右腎重量の増加は偏腎摘除群の中ではいちばん著明であったが、全く腎腫瘍発生は認められなかった。組織学的には尿細管上皮細胞の増殖および間質への未分化細胞浸潤が軽度みられるだけで、尿細管上皮細胞の核の不整も全然みあたらなかった。

他臓器の変化：いずれの各群においても、肝、肺、消化管などのほか、いずれの臓器にも腫瘍の発生を認めなかった。

考 察

実験的腎腫瘍の発生には種々の動物に対し、多くの化学的物質が種々の投与方法により、用いられてきた。すなわち、dimethylbenzanthracene³⁸⁾、4-fluoro-4-aminodiphenyl³⁹⁾、20-methylcholanthrene⁴⁰⁾、cycasin²⁰⁾、aflatoxin B₁⁴¹⁾等各種の化学物質による腎腫瘍発生は数多くの研究者によって報告されているし、また投与方法についても、経口投与方法、腎盂内注入法、あるいは pellet として腎盂内に留置する局所投与方法等のいろいろの方法がある。

とくに、これらの研究成果のうちで興味を惹くのは、種々の異なった化学発癌物質による腎腫瘍の実験的発生が、その発癌物質の種類により、また投与量により異なるという事実である。すなわち、腎における標的組織（尿細管上皮、腎間質、腎盂粘膜）がこれらの発癌物質のそれぞれに対して、特異的に反応し、個々に発生腫瘍像が異なってくるという点である。ことに、これら多数の異なった発癌物質のうちで、DMN による腫瘍発生の研究は最も広範に追及がなされているものの一つである⁸⁻¹⁷⁾。しかしながら、腎腫瘍の発生と発育とにおよぼす要因について（とくに、腎の代償性肥大との関連について）の研究では、2、3の報告をみるに過ぎない³⁴⁻³⁶⁾。

すでに、著者³⁵⁾は偏腎摘除ダイコクネズミに DMN を投与することにより、高率に腎腫瘍の発生をみることを報告しているが、本研究では著者は DMN と BLA の併用投与により、さらに高率に腎腫瘍が発生する結果を得た。すなわち、偏腎摘除後、約2週間 0.05% DMN 投与、以後約22週間 BLA を投与することにより、腎芽腫および腎細胞腫をもつ腎腫瘍発生を 100%にみることができた。一方、偏腎摘除施行群

の各動物の残腎重量は実験終了時、偽手術施行群の腎重量に比べて著明に増量を示し、かつ組織学的には、これらの偏腎摘除群の動物において、尿細管上皮細胞の増殖および間質への未分化細胞浸潤が明らかに認められた。以前、Paschkis ら⁴²⁾は Walker 腫瘍256の増殖についての報告の中で、transplantable hepatoma の増殖は正常ダイコクネズミにおけるよりも、肝部分切除ダイコクネズミにおいて顕著で、これはおそらく再生肝により分泌されるなんらかの humoral factor によって、腫瘍の増殖が促進されるのではないかと述べている。また、Horning³⁴⁾は偏腎摘除ハムスターにおける発癌に関する研究の中で、偏腎摘除により、腎腫瘍発育促進効果が著明に認められる理由としては、おそらく単腎のみでは投与された発癌物質をじゅうぶんに排泄しえないという事実となんらかの関係があるのではないかと述べている。一方、Rosen および Cole³⁵⁾はこのような腫瘍発育促進効果を偏腎摘除という特異的増殖刺激と発癌物質により変性した腎細胞との相互作用の結果として説明している。

本研究における偏腎摘除ダイコクネズミの腎腫瘍発生促進効果も同様の機序によるものかと考えられる。他方、偏腎摘除後、残腎に認められる代償性肥大、もしくは過形成に關しての病理組織学的、あるいは生化学的研究には幾多の報告²¹⁻³²⁾がなされているが、現在までその機序については実験的に解明されていない。しかしながら、Phillips ら²⁷⁾によると、生後4カ月のダイコクネズミにおいて、偏腎摘除後2週間では腎皮質の尿細管および間質細胞の標識細胞の割合が2~3倍増加するという。これは明らかに Johnson ら²⁶⁾も述べているごとく、細胞内の RNA および蛋白質等の細胞形質の増殖に対応して、必然的に DNA の増加が起こっているためと考えられる。一方、Magee とその研究者⁴³⁾による DNA に関する知見によれば、DMN は蛋白質、RNA および DNA を含む諸々の細胞成分に作用をおよぼすとしている。

したがって、偏腎摘除後、DMN が投与されることにより、腎の間質組織細胞および尿細管細胞の DNA および RNA、もしくは蛋白質合成がいつそう新たに惹起されると考えられる。しかも、この偏腎摘除自体が、腎において、化学的発癌を招来する一因子として作用している可能性がある。ところで、DMN によって発生する腎腫瘍は、おもに腎細胞腫と腎芽腫の2型であるが、伊東ら⁸⁾によると両者の発生頻度は3:7で、腎芽腫の発生頻度が高いとし、また BLA による腎腫瘍はほとんど100%腎細胞腫のみであると報告している。しかしながら、本実験において発生した腎腫瘍

はほとんどが腎芽腫であった。ことに、I群の実験においては、腫瘍発生100%で、そのすべてが腎芽腫(4例に腎細胞腫の合併をみているが)であり、またこの対照群であるIV群にあっては腫瘍発生75%で、腎芽腫と腎細胞腫との比率は2:1で腎細胞腫の発生もみられた。このように、偏腎摘除によって、腎腫瘍の発生が組織像上、腎細胞腫の発生を促進する結果とはならず、逆に腎芽腫の発生を促進する結果を得たが、この事実は偏腎摘除により、腎皮質のDNA合成が促進している時期にDMNを投与するため、そこに相互干渉が起こり、発癌に促進効果が生じたと考えられる。しかも、本実験において発生した腫瘍がほとんど腎芽腫であり、組織像上、非偏腎摘除群と同一所見であることは、偏腎摘除による代償性肥大に際し、尿細管上皮細胞でのDNA合成が間質細胞に比して1/3~1/4程度に過ぎないというPhillipsら²⁷⁾の従来の報告と考え合わせ、きわめて注目すべき結果と考えられる。また、BLA投与により発生するとされる腎細胞腫の発生が当実験において、非常に僅少であることは2つの発癌性化学物質を連続投与すると、さきに投与した発癌性化学物質による変化が強くなっていくという高山⁴⁾の報告に一致するものと考えられる。

ところで、人体に発生する腎腫瘍は一般に、腎癌、明細胞癌(clear cell carcinoma)、副腎腫、あるいはGrawitz腫瘍と呼ばれるものが多く、次いで腎盂乳頭腫、Wilms腫瘍である。このうち、とくにclear cell carcinomaと呼ばれているものは副腎皮質に酷似し、その組織由来については、現在、なお最終的な見解の一致をみるに至らないが、その発生は一般に、副腎迷芽説よりは、むしろMageeおよびBarnes⁷⁾のごとく、腎尿細管上皮細胞由来に求める傾向が大である。著者が本実験で得た腎細胞腫の組織像も、人体のclear cell carcinomaにきわめて類似しており、明らかに尿細管上皮よりの発生を思わせる所見を得た。さらに、autoradiographyを用いた伊東⁸⁾の報告によれば、まだ明らかな変化をみいだせない尿細管上皮細胞において、すでにDNA合成が促進するという尿細管上皮よりの発生を裏づける報告をしている。

したがって、人体のいわゆる類副腎腫発生は尿細管上皮由来をいつそう重視すべきものと考ええる。一方、Wilms腫瘍は胎児遺存組織からの発生が示唆されているが、著者の実験における腎芽腫に酷似していることから、間質組織由来が考えられる。この型の腫瘍発生には、年齢的因子の存在とともに、組織発生学的追及がなされなければならない。しかし、最近DMNによる腎芽腫を継代移植することによって、上皮性部

が消失し、非上皮性の間葉系腫瘍細胞の組織に変換していくという杉原⁴⁵⁾の特異的な研究にもみられるように、この型の腫瘍発生の本態も漸次明らかにされるものと考えられる。

以上、著者のおこなった実験的研究から、従来より最も強力な腎腫瘍発生物質として周知のDMNが、小児悪性腫瘍⁴⁶⁾の中でもとりわけ発生頻度の高い腎芽腫を偏腎摘除およびBLA併用により、いっそう容易、かつ高率に発生せしめることは小児腎腫瘍研究に際しての有用な発癌モデルとして、臨床的^{47~49)}に応用しうる道が開かれたことになり、これらの作用機序の解明と相まって、その治療に対しても新たな手がかりが得られるものと考ええる。

結 論

偏腎雄性ダイコクネズミにDMNおよびBLAを投与し、次の結果を得た。

1) 偏腎摘除後、0.05% DMN および 1.5% BLA の併用投与により、高率にかつ短期間に腎腫瘍の発生をみた。すなわち、偏腎摘除は腎腫瘍の発生を促進的にする。

2) 実験的に発生した腎腫瘍はほとんど腎芽腫であったが、腎細胞腫の発生も認められた。

3) 腎細胞腫は尿細管上皮細胞より、腎芽腫は間質組織細胞より発生することが組織学的に示唆された。

4) 偏腎摘除は腎盂腎炎を残腎に発生せしめるが、摘除のみによる腫瘍発生はみられなかった。

5) BLA のみによる腎腫瘍発生は短期間観察のため、みられなかったが、尿細管上皮には腫瘍発生への移行を示唆する変化が多く認められた。

本論文の一部は第27回(1968年東京)日本癌学会総会において発表した。

稿を終るに臨み、本研究にご助言とご校閲を賜った恩師石川昌義教授ならびに終始ご懇篤なご指導とご校閲を賜った奈良医大がんセンター腫瘍病理伊東信行教授(現名古屋大学医学部第一病理教授)に深く感謝の意を表します。また本研究の遂行にあたり、ご指導、ご鞭撻いただいた林威三雄助教授、岡嶋英五郎講師、奈良医大がんセンター腫瘍病理杉原誠一博士に厚く感謝いたします。

文 献

- 1) Zollinger, H. U.: Virchow Arch. Path. Anat., 323: 694, 1953.
- 2) Boyland, E., Dukes, C. E., Grover, P. L. and Mitchley, B. C. V.: Brit. J. Cancer, 16: 283, 1962.

- 3) Van Esch, G. J., Van Genderen, H. and Vink, H. H.: *Brit. J. Cancer*, **16**: 289, 1962.
- 4) Kilham, L., Low, R. J., Conti, S. F. and Dallenbach, F. D.: *J. Nat. Cancer Inst.*, **29**: 863, 1962.
- 5) Mao, P. and Molnap, J. J.: *Amer. J. Path.*, **50**: 571, 1967.
- 6) Van Esch, G. J. and Kroes, R.: *Brit. J. Cancer*, **23**: 765, 1969.
- 7) Magee, P. N. and Barnes, J. M.: *J. Path. & Bact.*, **84**: 19, 1962.
- 8) Ito, N., Jono, J., Marugami, M., Konishi, Y. and Hiasa, Y.: *Gann*, **57**: 595, 1966.
- 9) Murphy, G. P., Mirand, E. A., Johnson, G. S., Schmidt, J. D. and Scott, W. W.: *Invest. Urol.*, **4**: 39, 1966.
- 10) 城野逸夫: *日泌尿会誌*, **58**: 17, 1967.
- 11) Magee, P. N. and Barnes, J. M.: *Cancer Res.*, **10**: 163, 1967.
- 12) Riopelle, J. L. and Jasmin, G.: *J. Nat. Cancer Inst.*, **42**: 643, 1969.
- 13) Hard, G. C. and Butler, W. H.: *Cancer Res.*, **30**: 2806, 1970.
- 14) Clapp, N. K. and Toya, R. E.: *J. Nat. Cancer Inst.*, **45**: 495, 1970.
- 15) Hard, G. C. and Butler, W. H.: *Cancer Res.*, **30**: 2796, 1970.
- 16) 吉岡芳男: *奈医誌*, **25**: 16, 1974.
- 17) 日浅義雄・伊東信行・玉井あつ子・吉川光顕・山下昭夫・吉田宏二郎・林威三雄・北村 旦: *医学のあゆみ*, **69**: 220, 1969.
- 18) Ito, N., Hiasa, Y., Kamamoto, Y., Makiura, S., Sugihara, S., Marugami, M. and Okajima, E.: *Gann*, **62**: 435, 1971.
- 19) Nakahara, W., Fukuoka, F. and Sugimura, T.: *Gann*, **48**: 129, 1957.
- 20) Laqueur, G. L.: *Fed. Proc.*, **23**: 1386, 1964.
- 21) Goss, R. J. and Rankin, M.: *J. Exp. Zool.*, **145**: 209, 1960.
- 22) Williams, G. E. G.: *Brit. J. Exp. Path.*, **42**: 386, 1961.
- 23) Williams, G. E. G.: *Lab. Invest.*, **11**: 1295, 1962.
- 24) Benitez, L. and Shaka, J. A.: *Amer. J. Path.*, **44**: 961, 1964.
- 25) Hallibulton, I. W. and Thomsor, R. Y.: *Cancer Res.*, **25**: 1882, 1965.
- 26) Johnson, H. A. and Vera Roman, J. M.: *Amer. J. Path.*, **49**: 1, 1966.
- 27) Phillips, T. L. and Leong, G. F.: *Cancer Res.*, **27**: 286, 1967.
- 28) Threlfall, G., Taylor, D. M. and Buck, A. T.: *Amer. J. Path.*, **50**: 1, 1967.
- 29) Mayfield, E. D., Jr., Liebelt, R. A. and Bresnick, E.: *Cancer Res.*, **27**: 1652, 1967.
- 30) Hallibulton, I. W. and Thomson, R. Y.: *Cancer Res.*, **27**: 1632, 1967.
- 31) Kurnick, N. B. and Lindsay, P. A.: *Lab. Invest.*, **18**: 700, 1968.
- 32) Malt, R. A.: *New Eng. J. Med.*, **280**: 1446, 1969.
- 33) Karp, R., Brasel, J. A. and Winick, M.: *Amer. J. Dis. Child*, **121**: 186, 1971.
- 34) Horning, E. S.: *Brit. J. Cancer*, **8**: 627, 1954.
- 35) Rosen, V. J., Jr. and Cole, L. J.: *J. Nat. Cancer Inst.*, **28**: 1031, 1962.
- 36) Ito, N., Hiasa, Y., Tamai, A. and Yoshida, K.: *Gann*, **60**: 319, 1969.
- 37) Ito, N.: *Acta Path. Jap.*, **22**: 87, 1973.
- 38) Jasmin, G. and Riopelle, J. L.: *Cancer Res.*, **30**: 321, 1970.
- 39) Matthews, J. J. and Walpole, A. L.: *Brit. J. Cancer*, **12**: 234, 1958.
- 40) Stevenson, J. L. and von Haam, E.: *Cancer Res.*, **22**: 1177, 1962.
- 41) Epstein, S. M., Bartus, B. and Farber, E.: *Cancer Res.*, **29**: 1045, 1969.
- 42) Paschkis, K. E., Cantarow, A., Stasney, J. and Hobbs, J. H.: *Cancer Res.*, **15**: 579, 1955.
- 43) Magee, P. N. and Farber, E.: *Biochem. J.*, **83**: 106, 1962.
- 44) 高山昭三: *日癌総会誌* (第27回), **69**, 1968.
- 45) 杉原誠一: *奈医誌*, **24**: 651, 1973.
- 46) 日本病理学会小児悪性腫瘍組織分類委員会, 1972.
- 47) 林 威三雄・吉田宏二郎・日浅義雄・山下昭夫・吉川光顕・伊東信行: *泌尿紀要*, **15**: 79, 1969.
- 48) 林 威三雄・吉田宏二郎・日浅義雄・玉井あつ子・伊東信行: *泌尿紀要*, **15**: 547, 1969.
- 49) 吉田宏二郎・林 威三雄・牧浦 洋・岡本政和・伊東信行: *日本泌尿器科学会総会予稿集* (第61回), **134**, 1973.

(1975年2月7日迅速掲載受付)